

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



BLACK BORDERS

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949
(WiGBL S. 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
6. SEPTEMBER 1951

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 812 911

KLASSE 12p GRUPPE 101

S 2351 IV c / 12 p

Serge Tchelitcheff, Vitry-sur-Seine (Frankreich)
ist als Erfinder genannt worden

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Paris

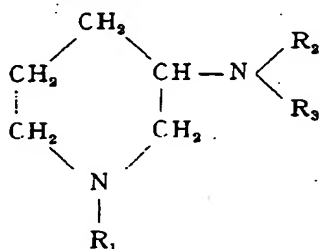
Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Derivaten des Piperidins

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 22. März 1950 an

Patenterteilung bekanntgemacht am 12. Juli 1951

Die Priorität der Anmeldung in Frankreich vom 12. März 1945 ist in Anspruch genommen

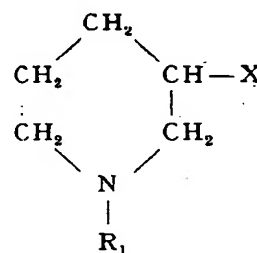
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Derivaten des Piperidins der allgemeinen Formel



wobei R₁ einen Alkylrest, R₂ und R₃ Wasserstoffatome oder Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder heterocyclische, gegebenenfalls mehrkernige Reste bedeuten. R₂ und R₃ können ihrerseits noch miteinander vereinigt sein und mit dem Stickstoffatom, an dem sie sich befinden,

einen heterocyclischen Ring bilden, wie beispielsweise einen Piperidinring. R₂ und bzw. oder R₃ können ihrerseits noch einen tertiären Aminrest enthalten.

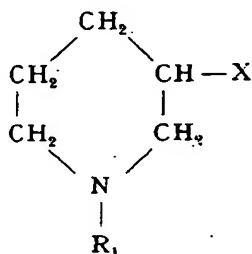
Erfindungsgemäß werden die vorstehend definierten Verbindungen erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



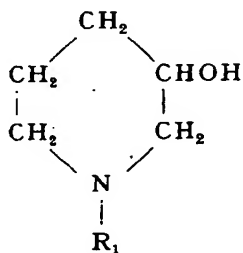
mit einer Substanz der allgemeinen Formel $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{matrix} \cdot N \cdot H$

umsetzt. In diesen Formeln bedeutet X ein Halogenatom, und R_1 , R_2 und R_3 haben dieselbe Bedeutung wie oben angeführt.

Die Derivate



werden ihrerseits hergestellt, indem man von Produkten der folgenden allgemeinen Formel



ausgeht (vgl. französische Patentschrift 913 969 und Zusatzpatentschrift 53 859) und die Hydroxylgruppe durch ein Halogenatom ersetzt, wobei diese Substitution mit den bekannten Mitteln durchgeführt wird (Einwirkung von SOCl_2 usw.).

Wenn R_2 und bzw. oder R_3 Wasserstoffatome bedeuten, so ist es natürlich möglich, ohne den Rahmen der Erfindung zu überschreiten, diese ihrerseits nach allgemein bekannten Verfahren durch andere Reste R_2 oder R_3 zu ersetzen, wobei die letztgenannten gleichfalls der oben angegebenen Definition entsprechen.

Die oben angeführten Reaktionen werden vorzugsweise in der Wärme durchgeführt, wenn nötig unter Druck und gegebenenfalls in Gegenwart von geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmitteln.

Wenn R_2 einen heterocyclischen Rest, insbesondere einen solchen vom Typ des Pyridins, bedeutet, so ist es vorteilhaft, die Gruppe NHR_2 zuvor durch Umsetzung mit Natriumamid in die Natriumverbindung überzuführen.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Produkte haben physiologische und antibakterielle, in der Therapie verwertbare Eigenschaften. Sie können gleichfalls als Zwischenprodukte zur Herstellung technischer Verbindungen, z. B. Emulgatoren, Netzmittel u. dgl., dienen.

Die folgenden Beispiele zeigen die praktische Anwendung der Erfindung.

Beispiel 1

1-Äthyl-3-aminopiperidin

1. 1-Äthyl-3-chlorpiperidin. Zu 205 g auf -5° abgekühltem Thionylchlorid fügt man nach und nach im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden 220 g 1-Äthyl-3-oxypiperidin hinzu. Bei der Beendigung der Zugabe beträgt die Temperatur 21° . Man erhitzt die Mischung anschließend auf 100 bis 110° bis zur Beendigung des Entweichens von SO_2 (2 Stunden), schließlich erhöht man die Temperatur auf 130° . Man bricht das Erhitzen ab, kühlt ab und nimmt in 250 ccm Wasser auf. Man macht mit 150 g Ätzkaliplättchen in Gegenwart von 250 ccm Benzol alkalisch. Man dekantiert, trocknet die benzolische Schicht über Natriumsulfat und rektifiziert. Man erhält 80 g 1-Äthyl-3-chlorpiperidin, welches bei 63 bis 64° unter 11 mm überdestilliert.

2. 1-Äthyl-3-aminopiperidin. Man gibt in ein Bombenrohr 30 g 1-Äthyl-3-chlorpiperidin und 68 g flüssiges Ammoniak. Man erhitzt 15 Stunden lang auf 65° . Man öffnet das Bombenrohr, nimmt in 40 ccm Wasser auf, versetzt mit 50 g Ätzkaliplättchen, extrahiert mit 40 ccm Äther, dekantiert und trocknet die ätherische Lösung über Ätzkali, dann rektifiziert man.

Das erhaltene 1-Äthyl-3-aminopiperidin (18 g) destilliert bei 62° unter 12 mm über.

Beispiel 2

1-Äthyl-3-äthylaminopiperidin

Man erhitzt 15 Stunden lang im geschlossenen Rohr bei 150° 15 g 1-Äthyl-3-chlorpiperidin, erhalten gemäß Beispiel 1, mit 12,5 g Monoäthylamin. Man läßt abkühlen, nimmt in 20 ccm Wasser auf, versetzt mit 25 g Ätzkali, saugt das gebildete Kaliumchlorid ab, extrahiert mit 40 ccm Äther, dekantiert, trocknet die ätherische Schicht über geschmolzenem Ätzkali, dann rektifiziert man. Man erhält 12 g 1-Äthyl-3-äthylaminopiperidin, welches bei 72 bis 73° unter 12 mm destilliert.

Man stellt auf gleiche Weise her: 1-Äthyl-3-dimethylaminopiperidin vom Sdp. 62 bis 64° unter 10 mm; 1-Äthyl-3-diäthylaminopiperidin vom Sdp. 102 bis 104° unter 7 mm; 1-Äthyl-3-piperidinopiperidin vom Sdp. 124 bis 126° unter 14 mm; 1-Äthyl-3-benzylaminopiperidin vom Sdp. 160 bis 161° unter 11 mm; 1-Äthyl-3-(N-benzyl-N-methyl)-aminopiperidin vom Sdp. 153 bis 154° unter 10 mm; 1-Äthyl-3-(N-phenyl-N-methyl)-aminopiperidin vom Sdp. 162 bis 164° unter 10 mm; 1-Äthyl-3-(N-tetrahydrofurfuryl-N-äthyl)-aminopiperidin vom Sdp. 138 bis 140° unter 8 mm; 1-Äthyl-3-dimethylaminoäthylaminopiperidin vom Sdp. 106 bis 108° unter 9 mm; 1-Äthyl-3-diäthylaminoäthylaminopiperidin vom Sdp. 140 unter 11 mm; 1-Äthyl-3-diäthylaminopentylaminopiperidin vom Sdp. 155 unter 8 mm; 1-Äthyl-3-(4'-diäthylaminomethylbenzyl)-aminopiperidin vom Sdp. 211 bis 214° unter 9 mm; 1-Äthyl-3-[1'-äthylpiperidyl-(3')]-aminopiperidin vom Sdp. 148 bis 150° unter 10 mm; 1-Äthyl-3-[6'-methoxychinolyl-(8')]-amino-

piperidin vom Sdp. 210 bis 212° unter 0,9 mm; Di-[1-äthylpiperidyl-(3)]-(diäthylaminoäthyl)-amin vom Sdp. 187 bis 189° unter 9 mm.

Beispiel 3

1-Äthyl-3-pyridylaminopiperidin

- 5 Zu 6,5 g Aminopyridin und 25 ccm Toluol, welche auf 100° erhitzt werden, gibt man langsam 2,9 g Natriumamid (90%) und nach der Beendigung der Ammoniakentwicklung auf einmal 10 g 1-Äthyl-3-chlorpiperidin. Man erhitzt 3 Stunden am Rückflußkühler. Man kühlt ab, nimmt in 25 ccm Wasser und 50 ccm Äther auf. Man dekantiert, wäscht die ätherische Lösung, trocknet sie über geschmolzenem Ätzkali und rektifiziert. Man erhält 11 g 1-Äthyl-3-pyridylaminopiperidin, welches bei 156° unter 8 mm siedet.

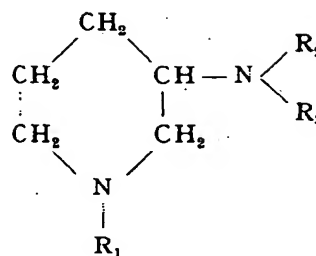
Beispiel 4

1-Äthyl-3-(N-p-methoxybenzyl-N-pyridyl)-aminopiperidin.

- 20 Man arbeitet in derselben Weise, wie in Beispiel 3 angegeben, jedoch mit 14 g p-Methoxybenzylaminopyridin an Stelle von 6,5 g Aminopyridin, und erhält 13 g 1-Äthyl-3-(N-p-methoxybenzyl-N-pyridyl)-aminopiperidin, welches bei 214 bis 219° unter 1,3 mm siedet.

PATENTANSPRUCH:

- 30 Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Derivaten des Piperidins der allgemeinen Formel

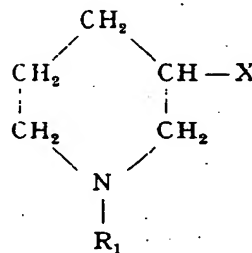


35

40

wobei R₁ einen Alkylrest, R₂ und R₃ Wasserstoffatome oder Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder heterocyclische Reste bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



50

55

mit Substanzen der allgemeinen Formel $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix} \rangle N H$ umgesetzt, wobei X ein Halogenatom bedeutet und R₁, R₂ und R₃ die oben bezeichnete Bedeutung haben.

60